



УДК 616.36-002.08+616-053.2/616-071



СТЕПАНОВ Ю.М.¹, АБАТУРОВ О.Є.², ЗАВГОРОДНЯ І.Ю.¹, СКИРДА І.Ю.¹

¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ В ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (І частина)

Резюме. На цей час неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) визнана провідною нозологічною формою в структурі хронічних дифузних захворювань печінки в дітей та підлітків у промислово розвинутих країнах світу. НАЖХП асоціюється з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, порушенням толерантності до вуглеводів та дисліпідемією, тобто має тісний зв'язок з метаболічним синдромом та є його проявом. Дані досліджень свідчать, що НАЖХП пов'язана з підвищенням рівня загальної смертності та ймовірності формування серцево-судинних захворювань, що не залежить від наявності класичних факторів ризику розвитку атеросклерозу. Спостереження за перебігом захворювання протягом 20 років дозволило встановити скорочення терміну виживаності хворих на НАЖХП порівняно з очікуваним показником у загальній популяції, прогресування ступеня фіброзу у 80 % випадках спостережень, розвиток декомпенсованих форм цирозу печінки з потребою в трансплантації органа в 6 % хворих. Схильність до прогресування структурних змін печінки з розвитком термінальних стадій захворювання — цирозу й гепатоцелюлярної карциноми, висока ймовірність розвитку кардіоваскулярних ускладнень, можливість запобігання прогресивному перебігу за умов своєчасного терапевтичного втручання обумовлюють необхідність ранньої діагностики НАЖХП у дітей.

Провідними конституціональними факторами ризику розвитку НАЖХП, які модифікуються, у дітей вважаються ожиріння та інсулінорезистентність.

Механізм розвитку й прогресування НАЖХП є складним і багатофакторним процесом. У даний час існують дві провідні концепції, що пояснюють патогенез НАЖХП, — теорія двох ударів та теорія багатьох паралельних ударів.

НАЖХП у дітей не має певних клінічних ознак і є випадковою знахідкою в асимптомних пацієнтів. Маніфестація захворювання найчастіше відбувається у віці понад 10 років. У клінічній картині НАЖХП у дітей превалюють неспецифічні симптоми: загальна слабкість, швидка втомлюваність, виснажливість.

У клінічній практиці зазвичай першим кроком у діагностиці захворювання є виявлення підвищених рівнів печінкових трансамінз та/або сонографічних ознак стеатозу при рутинному ультразвуковому дослідженні. Установлення діагнозу НАЖХП є можливим за відсутності ознак іншої природи ураження печінки, насамперед вірусного, аутоімунного й медикаментозно індукованого гепатиту.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, діти.

© Степанов Ю.М., Абатуров О.Є., Завгородня І.Ю.,

Скирда І.Ю., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — захворювання дисметаболічного походження, морфологічним підґрунтям якого є жирова дистрофія печінки з макро- та мікроезичулярною інфільтрацією більше ніж 5 % гепатоцитів; жирова дистрофія із запаленням та ушкодженням гепатоцитів — неалкогольний стеатогепатит; фіброз печінки [1, 2].

Патологічні зміни печінки в дорослих пацієнтів із «цукровою хворобою» були описані німецьким клініцистом і патологом Friedrich Theodor von Frerichs [3] ще в 1884 році. Уперше термін «неалкогольний стеатогепатит» був запроваджений Jurgen Ludwig і співавт. [4] у 1980 році для характеристики морфологічних змін печінки, подібних до алкогольного гепатиту, у хворих з ожирінням та цукровим діабетом, які не вживали алкоголь. Клінічна характеристика 3 випадків стеатогепатиту в дітей з ожирінням уперше була надана Jose Roberto Moran і співавт. [5] у 1983 році.

На даний час НАЖХП визнана провідною нозологічною формою в структурі хронічних дифузних захворювань печінки в дітей та підлітків промислово розвинутих країн світу [6]. НАЖХП неодмінно асоціюється з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, порушенням толерантності до вуглеводів та дисліпидемією, тобто має міцний зв'язок з метаболічним синдромом та є його проявом [7]. Дані досліджень свідчать, що НАЖХП пов'язана з підвищенням рівня загальної смертності та ймовірності формування серцево-судинних захворювань, що не залежить від наявності класичних факторів ризику розвитку атеросклерозу [8]. Спостереження за перебігом захворювання протягом 20 років дозволило встановити скорочення терміну виживаності хворих на НАЖХП порівняно з очікуваним показником у загальній популяції, прогресування ступеня фіброзу у 80 % випадків спостережень, розвиток декомпенсованих форм цирозу печінки з потребою в трансплантації органа в 6 % хворих [9]. Схильність до прогресування структурних змін печінки з розвитком термінальних стадій захворювання — цирозу і гепатоцелюлярної карциноми, висока ймовірність розвитку кардіоваскулярних ускладнень, можливість запобігання прогресивному перебігу за умов своєчасного терапевтичного втручання обумовлюють необхідність ранньої діагностики НАЖХП у дітей [10].

Епідеміологія

Поширеність НАЖХП значно варіює в різних країнах світу й становить 20–30 % у загальній світовій популяції. Найвищий рівень поширеності цього захворювання спостерігається в регіонах з урбаністичним стилем життя — США, Китаї, Японії, Австралії, країнах Латинської Америки, Європи, Близького Сходу. У більшості країн Азії й Африки показник поширеності НАЖХП є значно нижчим і становить близько 10 %. Пандемічне зростання кількості випадків НАЖХП відбувається в тісному зв'язку з підвищенням поширеності ожиріння [11]. Так, за даними систематичного аналізу Marie Ng і співавт. [12], за період з 1980 по 2013 рік кількість дітей з ожирінням збільшилась з 8,1 до 12,9 % серед хлопчиків та з 8,4 до 13,4 % серед дівчаток у країнах, що розвиваються, та відповідно з 16,9 до 23,8 % і з 16,2 до 22,6 % у розвинутих країнах. Поширеність НАЖХП серед підлітків США, згідно з даними популяційних досліджень, зросла більше ніж удвічі за останні 20 років й становила 11 % серед підлітків загалом, сягнувши 48,1 % у підлітків чоловічої статі з ожирінням [13]. В Україні, на жаль, відсутні статистичні дані щодо поширеності НАЖХП в загальній дитячій популяції, що обумовлено відсутністю єдиного стандарту діагностики в педіатричній практиці. Але, враховуючи високий рівень поширеності надмірної ваги та ожиріння серед дітей шкільного віку в Україні, який, за даними В.Г. Майданника й співавт. [14], становив 20,2 % серед хлопчиків та 11,7 % серед дівчаток, слід припустити відповідність вітчизняних й світових тенденцій.

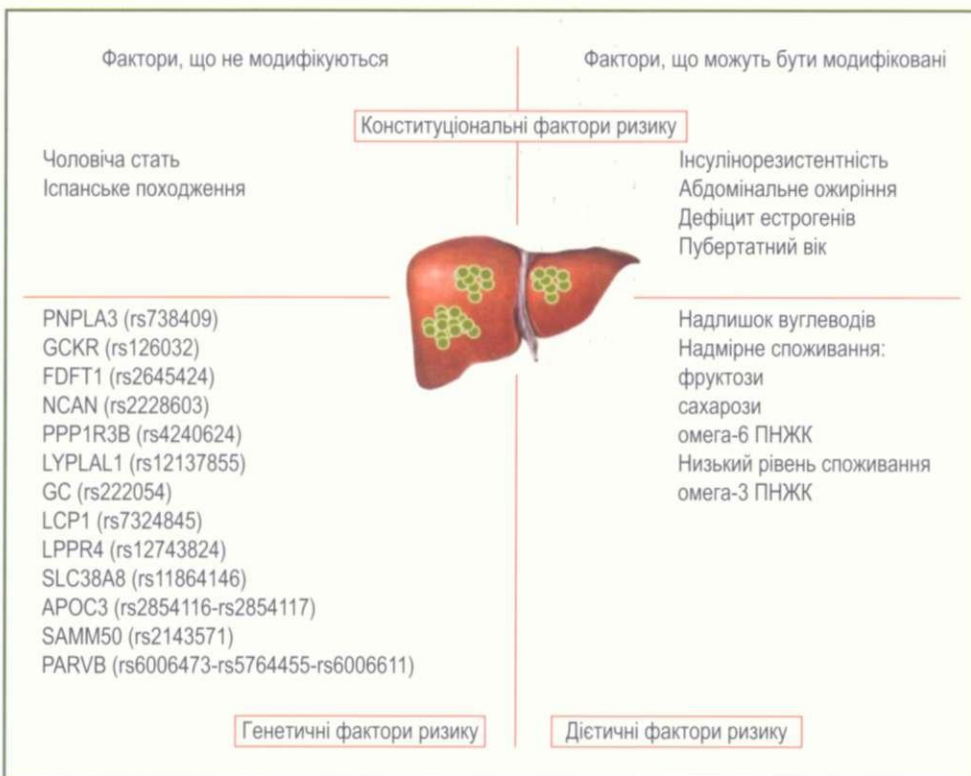


Рисунок 1 — Фактори ризику розвитку НАЖХП у дітей [35]

Фактори ризику розвитку НАЖХП у дітей

Чинники, що сприяють розвитку НАЖХП, можуть бути поділені на дві групи: такі, що модифікуються, й такі, що не можуть бути модифіковані корегуючим утручанням (рис. 1) [35].

Серед факторів, які модифікуються, розглядають конституціональні та дієтичні. Генетичні особливості, стать, етнічне походження належать до факторів, що не можуть бути модифіковані.

Провідними конституціональними факторами ризику розвитку НАЖХП, які модифікуються, у дітей вважаються ожиріння та інсулінорезистентність [15, 16]. Обтяженість сімейного анамнезу щодо ожиріння, НАЖХП, цукрового діабету 2-го типу підвищує ризик формування НАЖХП у дітей. У дослідженні Jeffrey B. Schwimmer й співавт. [17] продемонстровано, що в 78 % батьків та 59 % сиблінгів дітей з НАЖХП також виявляється жирова дистрофія печінки й захворювання характеризується високим рівнем успадкування. Низька вага при народженні асоціюється з раннім ожирінням і також є предиктором НАЖХП [18]. Emma L. Anderson й співавт. [19] отримали докази, що не лише ожиріння, але й надлишковий набір ваги у віці 1–10 років підвищує ризик виникнення НАЖХП вже у підлітковому віці. Крім того, швидке збільшення ваги в дітей з ожирінням також вважається фактором ризику НАЖХП [20]. Значно частіше стеатоз діагностується в дітей, старших за 10 років, із надмірною вагою (ІМТ > 85-го перцентіля) й ожирінням (ІМТ > 95-го перцентіля) [21, 22]. Транзиторна інсулінорезистентність, що виникає в пубертатному періоді, посилює метаболічні розлади й призводить до прогресування проявів метаболічного синдрому [23].

До чинників, які можуть бути модифіковані, також відносяться дієтичні фактори. Показано, що певні дієтичні особливості, а саме надмірне споживання вуглеводів, фруктози, сахарози, дисбаланс між омега-6 та омега-3 поліненасиченими кислотами в раціоні сприяють розвитку НАЖХП [24].

До конституціональних факторів, які не модифікуються, відносять стать і етнічну приналежність. Так, чоловіча стать є окремим фактором ризику виникнення НАЖХП: захворювання частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчаток, у співвідношенні 2 : 1 [25]. Jeffrey D. Browning й співавт. [26] продемонстрували, що поширеність НАЖХП найвища серед американців іспанського походження.

Визнано, що виникнення та прогресування НАЖХП асоціюється з певними індивідуальними особливостями геному. Несинонімічні однонуклеотидні поліморфізми (SNP) генів різних кластерів можуть бути асоційовані з розвитком й прогресуванням НАЖХП:

1) генів, пов'язаних з інсулінорезистентністю (адипонектину, резистину, рецептора інсуліну, γ -рецептора, що активується пероксисомними проліфераторами, — PPAR γ);

2) генів, відповідальних за печінковий метаболізм вільних жирних кислот (печінкової ліпази, лептину, рецептора лептину, адипонектину, мікросомального білка-транспортного тригліцеридів — MTP,

фосфатидилетаноламін-N-метилтрансферази — PEMT, цитохрому P450 2E1 й 4A);

3) цитокиноасоційованих генів (туморнекротизуючого фактора α , інтерлейкіну-10);

4) генів, асоційованих з фіброгенезом у печінці (трансформуючого фактора росту β 1, фактора росту сполучної тканини, ангіотензиногену);

5) генів рецепторів ендотоксинів (CD14, TLR4);

6) генів, залучених у розвиток оксидативного стресу (супероксиддисмутази-2) [27].

Нешодавні дослідження асоціацій геному й фенотипу (GWAS) ідентифікували широкий спектр поліморфізмів генів-кандидатів, пов'язаних із розвитком НАЖХП [28]. Так, SNP (rs738409) гена адипонутрина (інсулінрегульованої фосфоліпази *A3-PNPLA3*) пов'язаний не лише з розвитком стеатозу печінки, а й з прогресуванням захворювання до стеатогепатиту й фіброзу [29–31]. Показано, що SNP (rs738409) *PNPLA3* асоційований безпосередньо з акумуляцією ліпідів у печінці, але його фенотипові прояви можуть бути змодельовані корекцією вживання омега-3 поліненасичених жирних кислот [32]. SNP (rs2854116) гена регулятора глюкокінази (*GCKR*) асоційований з розвитком стеатозу печінки й дисліпідемії в дітей та підлітків з ожирінням незалежно від SNP *PNPLA3* [33]. SNP (Lys121Gln) ектодомену нуклеотид-пірофосфатфосфолієстерази-1 (*ENPP1*) та SNP (Gly972Arg) субстрату-1 рецептора інсуліну (*IRS-1*), що регулюють активність рецепторів інсуліну, пов'язані з прискоренням ушкодження печінки при НАЖХП [34]. Інші варіанти поліморфізмів, асоційованих із НАЖХП, ідентифіковані в генах, які кодують аполіпопротеїн С3 (*APOC3*), неурокаїн (*NCAN*), лізофосфоліпазу-1 (*LYPLAL1*), регуляторний суб'юніт протеїнфосфатази-1 (*PPP1R3B*), групспецифічний компонент (*GC*), цитозольний протеїн лімфоцитів-1 (*LCPI*), натрійзалежний амінокислотний транспортер (*SLC38A8*), ліпід-фосфатазозалежний протеїн (*LPPR4*), компонент комплексу протеїнів зовнішньої мітохондріальної мембрани (*SAMM50*), парвін бета (*PARVB*), фарнезилдифосфат-фарнезилтрансферазу-1 (*FDFT1*) [35]. Визначення генетичної схильності до розвитку НАЖХП у загальній практиці на даний час є обмеженим, але пошук генетичних предикторів розвитку й прогресування НАЖХП у дитячій популяції є надзвичайно пріоритетним напрямком.

Патогенез НАЖХП

Механізм розвитку й прогресування НАЖХП є складним і багатофакторним процесом. У даний час існують дві провідні концепції, що пояснюють патогенез НАЖХП, — теорія двох ударів та теорія багатьох паралельних ударів.

Концепція двох ударів НАЖХП була запропонована С.Р. Day та О.Е. James [36] у 1998 році. Перший удар (морфологічно — жирова дистрофія або простий стеатоз) призводить до акумуляції ліпідів у гепатоцитах. Основні механізми накопичення ліпідів у печінці:

1) надмірне надходження вільних жирних кислот унаслідок посиленого ліполізу у вісцеральній або під-

шкірній жировій тканині та/або підвищеного споживання жирів і вуглеводів з їжею;

2) зниження рівнів окисації вільних жирних кислот у печінці;

3) підвищення печінкового ліпогенезу *de novo*;

4) пригнічення секреції гепатоцитами ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Підґрунтям другого удару (морфологічно — стеатогепатит) є розвиток окисативного стресу та мітохондріальної дисфункції гепатоцитів унаслідок накопичення ліпотоксичних метаболітів жирних кислот і вільних активних радикалів кисню та азоту.

У 2010 році Herbert Tilg та Alexander R. Moschen [37] представили теорію багатьох паралельних ударів, згідно з якою прогресування стеатозу в стеатогепатит відбувається в генетично схильних індивідуумів унаслідок розвитку системної й локальної запальної відповіді в паренхімі печінки. Тригерами запалення можуть виступати різноманітні екзогенні та ендогенні фактори, серед яких провідну роль відіграють адипоцитокіни та сигнали інтестинального походження (рис. 2) [38, 39].

Адипоцитокіни

Жирова тканина функціонує як активний ендокринний та імунний орган, що продукує розчинні медіатори — адипоцитокіни (адипонектин, лептин та ін.). Адипонектин виконує захисну функцію у розвитку НАЖХП шляхом стимуляції фосфорилювання АМФ-залежної протеїнкінази і ацетил-коензим-А-карбоксилази в печінці та м'язовій тканині, що призводить до поліпшення утилізації глюкози й мітохондріальної β -окисації жирних кислот, обумовлюючи антидіабетичні й гіполіпідемічні властивості цього

цитокіну. Крім того, адипонектин є антагоністом прозапальних цитокінів, тобто має протизапальні й антифібротичні властивості. На відміну від адипонектину, концентрація лептину прямо пропорційно корелює зі ступенем ожиріння, асоціюється з прогресуванням НАЖХП і розвитком інсулінорезистентності. Макрофаги жирової тканини, клітини Купфера й адипоцити продукують прозапальні цитокіни — $\text{TNF-}\alpha$ й IL-6 , які також пов'язані з прогресуванням ушкодження печінки.

Сигнали інтестинального походження

Установлено, що в пацієнтів із гістологічно підтвердженою НАЖХП значно підвищена проникність кишкового бар'єра через порушення міжклітинних тісних сполучень [40]. Транслокація бактеріальних продуктів та ендотоксинів у портальний кровообіг із подальшою активацією рецепторів уродженого захисту (TLRs, NLRs) і клітин Купфера призводить до продукції прозапальних цитокінів, рекрутування імуніцитів (макрофагів, Т-лімфоцитів) у печінкову, жирову, м'язову тканини й розвитку низькорівневої системної запальної відповіді, наслідком якої є прогресування НАЖХП [41]. У дослідженнях останніх років продемонстровано, що порушення механізмів аутофагії в гепатоцитах, макрофагах, зірчастих клітинах печінки може сприяти розвитку неалкогольного стеатогепатиту й фіброзу печінки [42]. Крім того, альтерація інфламасомозалежних механізмів уродженого захисту внаслідок змін складу кишкового мікріобіому, надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику є критичним фактором, що детермінує прогресування стеатозу в стеатогепатит і фіброгенез [43].

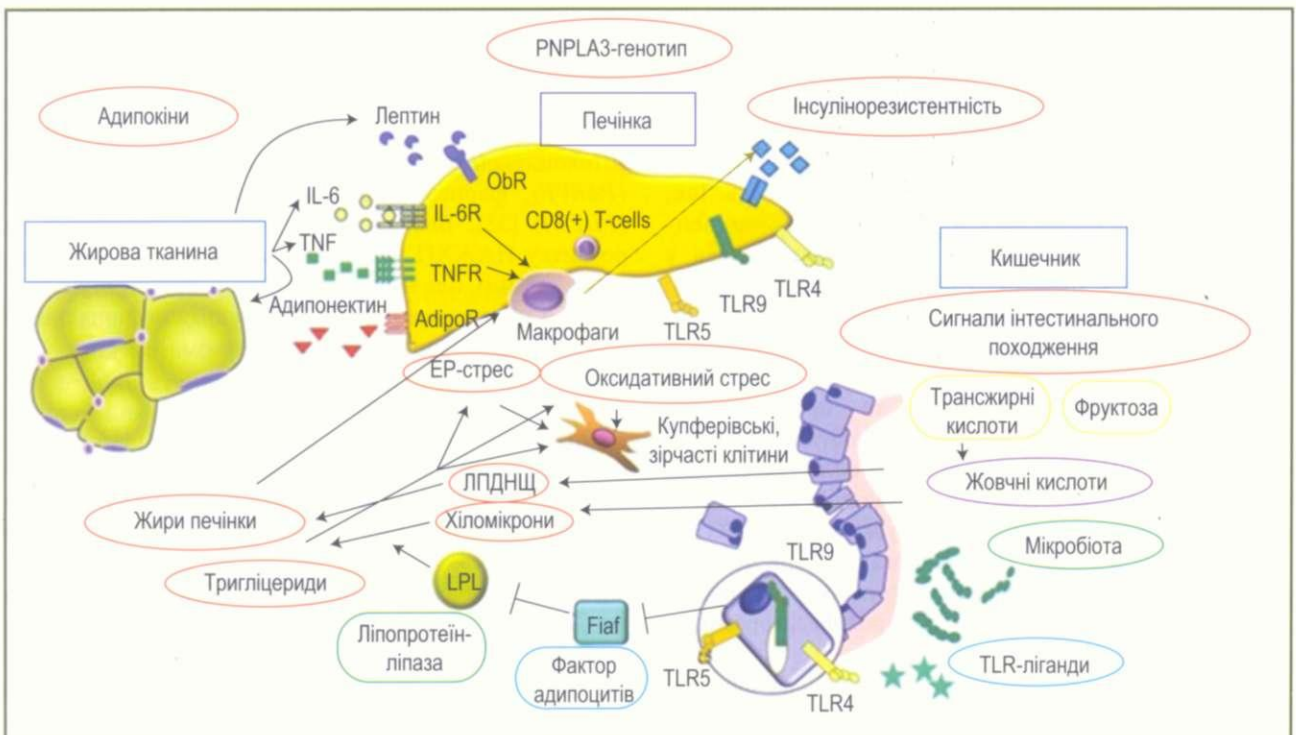


Рисунок 2 — Теорія багатьох паралельних ударів розвитку НАЖХП [39]

Клініка НАЖХП

НАЖХП у дітей не має певних клінічних ознак і є випадковою знахідкою в асимптомних пацієнтів. Маніфестація захворювання найчастіше відбувається у віці понад 10 років. У клінічній картині НАЖХП у дітей преvalюють неспецифічні симптоми: загальна слабкість, швидка втомлюваність, виснажливість. У 42–59 % пацієнтів, частіше при прогресуванні стеатогепатиту, спостерігаються болі в правому верхньому квадранті живота [21]. При фізикальному обстеженні гепатомегалія різного ступеня виявляється більше ніж у 50 % випадків [44]. Папілярно-пігментна дистрофія шкіри, або чорний акантоз (acanthosis nigricans), що характеризується гіперпігментацією складок шкіри на шиї, під пахвами, може виявлятися практично в половини хворих із НАЖХП і асоціюється з інсулінорезистентністю [45]. Вимірювання окружності талії в дітей, на відміну від дорослих, є достатнім критерієм для підтвердження наявності центрального ожиріння та суттєвим предиктором розвитку метаболічного синдрому [46]. Британськими та канадськими дослідниками запропоновані центильні таблиці показників окружності талії для дітей 5–16 років та 11–18 років [47, 48] (табл. 1, 2).

Існує необхідність розробки міжнародних і вітчизняних вікових стандартів значень окружності талії для використання в практичній діяльності.

Діагностика НАЖХП

У клінічній практиці зазвичай першим кроком у діагностиці захворювання є виявлення підвищених рівнів печінкових трансаміназ та/або сонографічних ознак стеатозу при рутинному ультразвуковому дослідженні [49, 50]. Для своєчасної діагностики НАЖХП у зв'язку з відсутністю специфічних клінічних та біохімічних маркерів існує необхідність активного скринінгу в групах ризику [51]. Скринінг слід рекомендувати дітям із надмірною вагою та дітям з ожирінням [52, 53]. Діагностичний пошук повинен бути спрямований на виявлення стеатозу за допомогою візуалізаційних методик, уточнення причин розвитку стеатозу при лабораторному обстеженні та визначення стадії захворювання при гістологічному дослідженні. Діагностичний алгоритм, запропонований Європейською спілкою педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології, наведений на рис. 3 [54].

Таблиця 1 — Центильні значення окружності талії в дітей 5–16 років [47]

Стать	Вік, роки	Перцентилі						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
Хлопчики	5	46,8	47,7	49,3	51,3	53,5	55,6	57,0
	6	47,2	48,2	50,7	52,2	54,6	57,1	58,7
	7	47,9	48,9	50,9	53,3	56,1	58,8	60,7
	8	48,7	49,9	52,1	54,7	57,8	60,9	62,9
	9	49,7	51,0	53,4	56,4	59,7	63,2	65,4
	10	50,8	52,3	55,0	58,2	61,9	65,6	67,9
	11	51,9	53,6	56,6	60,2	64,1	67,9	70,4
	12	53,1	55,0	58,4	62,3	66,4	70,4	72,9
	13	54,8	56,9	60,4	64,6	69,0	73,1	75,7
	14	56,9	59,2	62,6	67,0	71,6	76,1	78,9
	15	59,0	61,1	64,8	69,3	74,2	79,0	82,0
	16	61,2	63,3	67,0	71,6	76,7	81,8	85,2
Дівчатка	5	45,4	46,3	48,1	50,3	52,8	55,4	57,2
	6	46,3	47,3	49,2	51,5	54,2	57,0	58,9
	7	47,4	48,4	50,3	52,7	55,6	58,7	60,8
	8	48,5	49,6	51,5	54,1	57,1	60,4	62,7
	9	49,5	50,6	52,7	55,3	58,5	62,0	64,5
	10	50,7	51,8	53,9	56,7	60,0	63,6	66,2
	11	52,0	53,2	55,4	58,2	61,6	65,4	68,1
	12	53,6	54,8	57,1	60,0	63,5	67,3	70,5
	13	55,2	56,4	58,7	61,7	65,3	69,1	71,8
	14	56,5	57,8	60,2	63,2	66,8	70,6	73,2
	15	57,6	58,9	61,3	64,4	67,9	71,7	74,3
	16	58,4	59,8	62,2	65,3	68,8	72,6	75,1

Таблиця 2 – Центильні значення окружності талії у дітей 11–18 років [48]

Стать	Вік, роки	Перцентилі						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
Хлопчики	11	55,8	56,9	59,2	62,3	66,5	71,7	76,0
	12	57,1	58,3	60,7	64,0	68,1	72,9	76,7
	13	58,9	60,2	62,7	66,1	70,2	74,8	78,3
	14	61,2	62,7	65,3	68,8	73,0	77,6	81,0
	15	63,7	65,1	67,8	71,4	75,6	80,3	83,7
	16	65,3	66,8	69,5	73,0	77,3	81,9	85,2
	17	66,6	68,1	70,8	74,3	78,5	83,1	86,4
	18	68,0	69,4	72,1	75,5	79,6	84,1	87,3
Дівчатка	11	53,0	54,3	56,9	60,2	64,2	68,7	72,0
	12	54,3	55,7	58,3	61,6	65,7	70,2	73,5
	13	56,2	57,7	60,3	63,8	67,9	72,4	75,6
	14	58,0	59,4	62,2	65,7	69,9	74,5	77,8
	15	59,1	60,6	63,4	67,0	71,3	76,1	79,5
	16	59,4	60,9	63,7	67,4	72,0	77,1	80,8
	17	59,5	61,0	63,9	67,8	72,7	78,5	82,9
	18	59,8	61,3	64,3	68,4	73,8	80,6	86,3

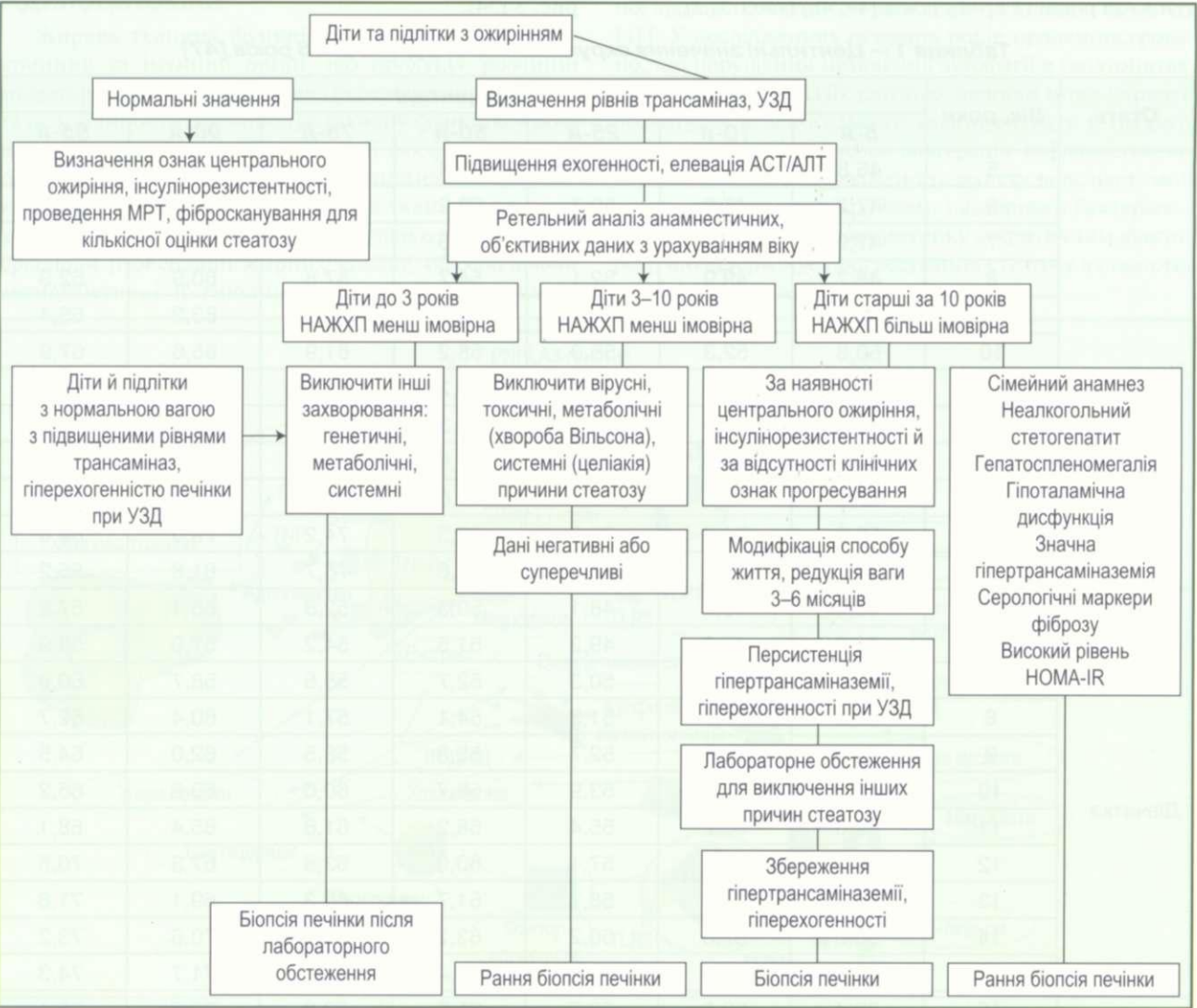


Рисунок 3 – Алгоритм діагностики НАЖХП у дітей [54]

Розвиток стеатозу є універсальною реакцією на вплив різноманітних ендо- та екзогенних чинників, тому уточнення етіологічного фактора його формування повинно займати провідне місце в діагностиці захворювання. Установлення діагнозу НАЖХП є можливим за відсутності ознак іншої природи ураження печінки, насамперед вірусного, автоімунного й медикаментозно індукованого гепатиту. Захворювання й стани, які вимагають диференціальної діагностики з НАЖХП у дітей [54]:

1. Загальні (системні) патології:

- гострі системні захворювання;
- білково-енергетична недостатність;
- повне парентеральне харчування;
- швидка втрата ваги;
- нервова анорексія;
- кахексія;
- метаболічний синдром;
- запальні захворювання кишечника;
- целиакія;
- вірусні гепатити;
- тиреоїдна й гіпоталамічна дисфункції;
- цукровий діабет I-го типу;
- нефротичний синдром;
- синдром надлишкового бактеріального росту.

2. Генетичні та метаболічні захворювання:

- муковісцидоз;
- синдром Швахмана;
- хвороба Вільсона;
- дефіцит α 1-антитрипсину;
- гемохроматоз;
- абеталіпопротеїнемія;
- галактоземія;
- фруктоземія;
- тирозинемія (тип I);
- хвороби накопичення глікогену (I, VI тип);
- дефекти мітохондріального й пероксисомально-го окислення жирних кислот;
- дефекти синтезу жовчних кислот;
- гомоцистинурія;
- сімейні гіперліпопротеїнемії;
- ліпоматоз Маделунга.

3. Рідкісні вроджені генетичні захворювання:

- синдром Алстрома;
- синдром Барде — Білля;
- синдром Прадера — Віллі;
- синдром Коена;
- синдром Канту (делеція 1p36);
- синдром Вебера — Крісчена.

4. Отруєння гепатотоксичними речовинами й медикаментами:

- етанолом;
- кортикостероїдами;
- естрогенами;
- кокаїном;
- ніфедипіном;
- дилтіаземом;
- тамоксифеном;
- вальпроатами;

- зидовудином;
- метотрексатом;
- L-аспарагіназою;
- сольвентами;
- пестицидами.

Список літератури

1. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease / E.M. Brunt // *Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 195-203. Doi: 10.1038/nrgastro.2010.
2. Nalbantoglu I.L. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease / I.L. Nalbantoglu, E.M. Brunt // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 27. — P. 9026-9037. Doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9026.21.
3. Von Frerichs F.T. Über den Diabetes / F.T. von Frerichs // *Berlin: August Hirschwald*, 1884.
4. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. [et al.] // *Mayo Clin Proc.* — 1980. — Vol. 55, № 7. — P. 434-438.
5. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction / Moran J.R., Ghishan F.K., Halter S.A. [et al.] // *Am J. Gastroenterol.* — 1983. — Vol. 78, № 6. — P. 374-377.
6. Non-alcoholic fatty liver disease in children: focus on nutritional interventions / Yang M., Gong S., Ye S.Q. [et al.] // *Nutrients.* — 2014. — Vol. 6, № 11. — P. 4691-4705. doi: 10.3390/nu6114691.
7. Kursawe R. Metabolic syndrome in pediatrics / R. Kursawe, N. Santoro // *Adv Clin Chem.* — 2014. — Vol. 65. — P. 91-142.
8. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk / L. Pacifico, V. Nobili, C. Anania [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 3082-3091.
9. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years / A.E. Feldstein, P. Charatcharoenwitthaya, S. Treeprasertsuk [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1538-1544.
10. Obesity and cardiovascular risk in children / B. Shashaj, M.P. Graziani, A.E. Tozzi, M. Manco // *Recent Prog Med.* — 2014. — Vol. 105(12). — P. 454-456. Doi: 10.1701/1706.18614.
11. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history / M. Masarone, A. Federico, L. Abenavoli [et al.] // *Rev Recent Clin Trials.* — 2014. [Epub ahead of print].
12. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / Ng M., Fleming T., Robinson M. [et al.] // *Lancet.* — 2014. — Vol. 384. — P. 766-781. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
13. Welsh J.A. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010 / J.A. Welsh, S. Karpen, M.B. Vos // *J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 16, № 3. — P. 496-500. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.043.
14. Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Г.А. Павлишин, О.Г. Іванько, Ю.М. Нечитайло, В.В. Очеретко // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* — 2013. — Vol. 3, № 1. — P. 33-39.
15. Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / Smolka V., Ehrmann J.Jr., Tkachyk O. [et al.] // *Cas Lek Cesk.* — 2014. — Vol. 153, № 2. — P. 91-97.

16. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Challenge for Pediatricians / Nobili V., Alkhouri N., Alisi A. [et al.] // *JAMA Pediatr.* — 2014. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2702.
17. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer, M.A. Celedon, J.E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 1585-1592.
18. Low birth weight and catch-up— growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review / V. Nobili, A. Alisi, N. Panerai [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2008. — № 6. — P. 241-247.
19. Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: the ALSPAC study / E.L. Anderson, L.D. Howe, A. Fraser [et al.] // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 61, № 3. — P. 626-632. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.018.
20. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population / A. Franzese, P. Vajro, A. Argenziano [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1428-1432.
21. Prevalence of fatty liver in children and adolescents / J.B. Schwimmer, R. Deutsch, T. Kahen [et al.] // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118. — P. 1388-1393.
22. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathologic correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer, R. Deutsch, J.B. Rauch [et al.] // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 500-505.
23. Ethnicity, obesity and the metabolic syndrome: implications on assessing risk and targeting intervention / DeBoer M.D. // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 6, № 2. — P. 279-289.
24. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease / M.F. Abdelmalek, A. Suzuki, C. Guy [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1961-1971.
25. Nonalcoholic fatty liver disease in children / Mencin A.A., Lavine J.E. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — Vol. 14, № 2. — P. 151-157.
26. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. [et al.] // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 40. — P. 1387-1395.
27. Yu-Yuan Li. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease / Yu-Yuan Li // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 45. — P. 6546-6551. Doi: 10.3748/wjg.v18.i45.6546.
28. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits / Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J. // *PLoS Genet.* — 2011. — Vol. 7: e1001324.
29. A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents / Santoro N., Kursawe R., D'Adamo E. [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52. — P. 1281-1290. Doi: 10.1002/hep.23832.
30. Sookoian S. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, C.J. Pirola // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 53. — P. 1883-1894.
31. Valenti L. I148M PNPLA3 variant and progressive liver disease: a new paradigm in hepatology / L. Valenti, A. Alisi, V. Nobili // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 56. — P. 1883-1889.
32. The association between hepatic fat content and liver injury in obese children and adolescents: effects of ethnicity, insulin resistance, and common gene variants / Santoro N., Feldstein A.E., Enoksson E. [et al.] // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36, № 5. — P. 1353-1360. Doi: 10.2337/dc12-1791.
33. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents / Santoro N., Zhang C.K., Zhao H. [et al.] // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 55. — P. 781-789.
34. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with severity of liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. [et al.] // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 267-273.
35. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics / Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 23. — P. 7347-7355.
36. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / Day C.P., James O.F. // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 114, № 4. — P. 842-845.
37. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis / Tilg H., Moschen A.R. // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52, № 5. — P. 1836-1846.
38. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches / Lomonaco R., Sunny N.E., Bril F. [et al.] // *Drugs.* — 2013. — Vol. 73, № 1. — P. 1-14.
39. Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / Takaki A., Kawai D., Yamamoto K. // *Int J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15, № 5. — P. 7352-7379. Doi: 10.3390/ijms15057352.
40. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease / Miele L., Valenza V., La Torre G. [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49, № 6. — P. 1877-1887.
41. Meli R. Role of innate immune response in non-alcoholic fatty liver disease: metabolic complications and therapeutic tools / R. Meli, G.M. Raso, A. Calignano // *Frontiers Immunology.* — 2014. — Vol. 5, № 177. — P. 1-14. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00177.
42. Autophagy and non-alcoholic fatty liver disease / Lavallard V.J., Gual P. // *Biomed Res Int.* — 2014. Doi: 10.1155/2014/120179.
43. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation / Peverill W., Powell L.W., Skoien R. // *Int J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15, № 5. — P. 8591-8638. Doi: 10.3390/ijms15058591.
44. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer, C. Behling, R. Newbury [et al.] // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P. 641-649.
45. Acanthosis nigricans in obese Chinese children / Ng H.Y., Young J.H., Huen K.F. [et al.] // *Hong Kong Med. J.* — 2014. — Vol. 20, № 4. — P. 290-296. Doi: 10.12809/hkmj134071.
46. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children / L. A. Moreno, I. Pineda, G. Rodríguez [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2002. — Vol. 91. — P. 1307-1312.
47. McCarthy H.D. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 years / H.D. McCarthy, K.V. Jarrett, H.F. Crawley // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 55. — P. 902-907.
48. Katzmarzyk P.T. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18 y of age / P.T. Katzmarzyk // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 58. — P. 1011-1015.

49. Alanine transferase: An independent indicator of adiposity related comorbidity risk in youth / M. Klein, L. Iazettii, P. Speiser [et al.] // *J. Diabetes*. — 2014. Doi: 10.1111/1753-0407.12221.

50. Targeted hepatic sonography during clinic visits for detection of fatty liver in overweight children: a pilot study / Perito E.R., Tsai P.M., Hawley S. [et al.] // *J. Ultrasound Med*. — 2013. — Vol. 32, № 4. — P. 637-643.

51. Berardis S. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue / S. Berardis, E. Sokal // *Eur. J. Pediatr*. — 2014. — Vol. 173(2). — P. 131-139. Doi: 10.1007/s00431-013-2157-6.

52. Barlow S. The Expert Committee. Expert committee recommendations on the assessment, prevention, and treatment of child

and adolescent overweight and obesity, summary report / S. Barlow // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120. — P. S164-S192.

53. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion / G.P. August, S. Caprio, I. Fennoy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2008. — Vol. 93. — P. 4576-4599.

54. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / Vajro P., Lenta S., Socha P. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 2012. — Vol. 54, № 5. — P. 700-713. Doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.

Отримано 07.04.15 ■

Степанов Ю.М.¹, Абатуров А.Е.², Завгородня Н.Ю.¹, Скирда І.Ю.¹

¹ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпропетровськ

²ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України»

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (Часть I)

Резюме. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признана ведущей нозологической формой в структуре хронических диффузных заболеваний печени у детей и подростков в промышленно развитых странах мира. НАЖБП ассоциируется с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам и дислипидемией, то есть имеет тесную связь с метаболическим синдромом и является его проявлением. Данные исследований свидетельствуют, что НАЖБП связана с повышением уровня общей смертности и вероятности формирования сердечно-сосудистых заболеваний, которое не зависит от наличия классических факторов риска развития атеросклероза. Наблюдение за течением заболевания на протяжении 20 лет позволило установить сокращение срока выживаемости больных НАЖБП по сравнению с ожидаемым показателем в общей популяции, прогрессирование степени фиброза в 80 % случаях наблюдений, развитие декомпенсированных форм цирроза печени с потребностью в трансплантации органа у 6 % больных. Склонность к прогрессированию структурных изменений печени с развитием терминальных стадий заболевания — цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, высокая вероятность развития кардиоваскулярных осложнений, возможность предупреждения прогрессивного течения в условиях своевременного терапевтического вмешательства обуславливают необходимость ранней диагностики НАЖБП у детей.

Ведущими модифицируемыми конституциональными факторами риска развития НАЖБП у детей считаются ожирение и инсулинорезистентность.

Механизм развития и прогрессирования НАЖБП является сложным и многофакторным процессом. В настоящее время существуют две основные концепции, объясняющие патогенез НАЖБП, — теория двух ударов и теория многих параллельных ударов.

НАЖБП у детей не имеет определенных клинических признаков и является случайной находкой у асимптомных пациентов. Манифестация заболевания чаще всего происходит в возрасте более 10 лет. В клинической картине НАЖБП у детей преобладают неспецифические симптомы: общая слабость, быстрая утомляемость, истощаемость. В клинической практике обычно первым шагом в диагностике заболевания является обнаружение повышенных уровней печеночных трансаминаз и/или сонографических признаков стеатоза при рутинном ультразвуковом исследовании.

Установление диагноза НАЖБП является возможным при отсутствии признаков другой природы поражения печени, прежде всего вирусного, аутоиммунного и медикаментозно индуцированного гепатитов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, дети.

Stepanov Yu.M.¹, Abatur A.Ye.², Zavgorodnia N.Yu.¹, Skyrda I.Yu.¹

¹SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipropetrovsk

²SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN: CURRENT VIEW ON DIAGNOSTICS AND TREATMENT (Part I)

Summary. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is deemed to be the leading cause of chronic liver disease in children and adolescents in industrialized countries. NAFLD is associated with abdominal obesity, insulin resistance, carbohydrate intolerance and dyslipidemia; it is relative to metabolic syndrome and its manifestation. Study data have shown that NAFLD has a higher overall mortality rate and high probability of developing cardiovascular disease, that is not dependent on the presence of classical risk factors of atherosclerosis. The monitoring of the course of the disease over the past 20 years has established a reduction in the duration of survival of patients with NAFLD compared with the expected rate in the general population, the progression of fibrosis in 80 % of cases, the development of decompensated forms of cirrhosis requires the transplantation in 6 % of patients. The tendency to progression of structural changes in the liver with the development of the terminal stages of the disease — cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the risk of developing cardiovascular complications, possibility of preventing progressive course in timely therapeutic intervention necessitate early diagnosis of NAFLD in children.

The leading constitutional risk factors of NAFLD that could be modified in the children are obesity and insulin resistance.

The mechanism of NAFLD development and progression is a complex and multifactorial process. Nowadays there are two basic concepts that explain the pathogenesis of NAFLD — «two-hits» theory and «multiple parallel hits» theory.

NAFLD in children has no specific clinical signs and is an accidental finding among asymptomatic patients. The manifestation of the disease occurs mostly over the age of 10 years old. There are non-specific symptoms in the clinical picture of NAFLD in children — general weakness, rapid fatigability, exhaustion. Usually, the first step in the diagnosis of the disease is detection of elevated hepatic transaminases and/or sonographic signs of steatosis by routine clinical ultrasound.

The diagnosis of NAFLD is possible in the absence of signs of liver injury of another nature, first of all autoimmune and drug-induced hepatitis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, children.